

GENETIKA PADA SISTEM IMUN MAJOR HISTOCOMPATIBILITY
COMPLEX (MHC)

GENETIKA MOLEKULER



dr. DIANA NURHAYATI

Pembimbing : Prof. DR. dr. Ag. Sumantri SpAK

KONSENTRASI IMUNOLOGI

PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2001

Major histocompatibility Complex (MHC) II

Molekul MHC kelas II terdiri dari dua rantai polipeptida nonkovalen yaitu:

- rantai α (32 – 34 kD) dan rantai β (29 kD – 32kD)
- Tidak seperti MHC I, kedua rantai MHC II dikode oleh gen polimorfik MHC.
- Segmen asam amino terminal $\alpha 1$ dan $\beta 1$ bergabung membentuk cekungan /cleft sebagai tempat mengikat peptida, yang secara struktural mirip dengan celah MHC I.
- Empat untaian di dasar cleft dan 1 helix dibentuk oleh $\alpha 1$ dan empat untaian di dasar yang lain dibentuk oleh $\beta 1$.
- Residu polimorfik terletak di $\alpha 1$ dan $\beta 1$, mengelilingi *peptida binding cleft*, seperti halnya MHC I
- Pada MHC II dasar *peptida binding cleftnya* terbuka sehingga mampu menyimpan peptida sebanyak 30 residu.
- Segmen $\alpha 2$ dan $\beta 2$ MHC II, seperti $\alpha 3$ dan $\beta 2$ -microglobulin yang membungkus domain Ig merupakan tempat yang paling tidak polimorfik dari alela MHC II.
- Untaian *segmen $\beta 2$ MHC II merupakan tempat CD4 melekat*, mirip dengan binding site CD8 di $\alpha 3$ MHC I
- Rantai α inilah tempat lokus α (DR) berada dan rantai β tempat lokus β (DQ dan DP) berada
- Bagian yang lain MHC II adalah gugus carboxil terminal di sitoplasma yang merupakan sambungan dari regio hidropobik transmembran yang memiliki 25 asam amino.

UPT-PUSTAK-UNDIP
No. Daft.: 269/KI/FR/4
Tgl. : 2 Sept'03

Gambar struktur MHC kelas II

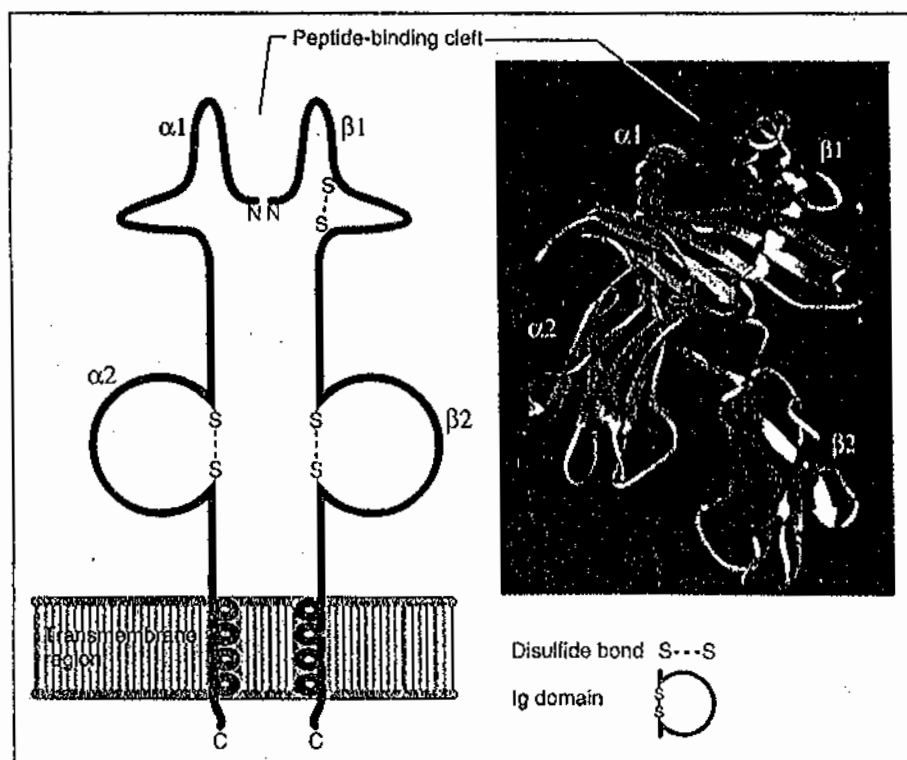


Table 4-1 Features of Class I and Class II MHC Molecules

Feature	Class I MHC	Class II MHC
Polypeptide chains	α (44–47 kD) β_2 -Microglobulin (12 kD)	α (32–34 kD) β (29–32 kD)
Locations of polymorphic residues	$\alpha 1$ and $\alpha 2$ domains	$\alpha 1$ and $\beta 1$ domains
Binding site for T cell coreceptor	$\alpha 3$ region binds CD8	$\beta 2$ region binds CD4
Size of peptide-binding cleft	Accommodates peptides of 8–11 residues	Accommodates peptides of 10–30 residues or more
Nomenclature		
Human	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP
Mouse	H-2K, H-2D, H-2L	I-A, I-E
Abbreviations: CD, cluster of differentiation; H-2K, H-2D, genes identified as determinants of graft rejection in mice; HLA, human leukocyte antigen; I-A, I-E, immune response genes of mice; kD, kilodalton; MHC, major histocompatibility complex.		

Gambar struktur MHC kelas II

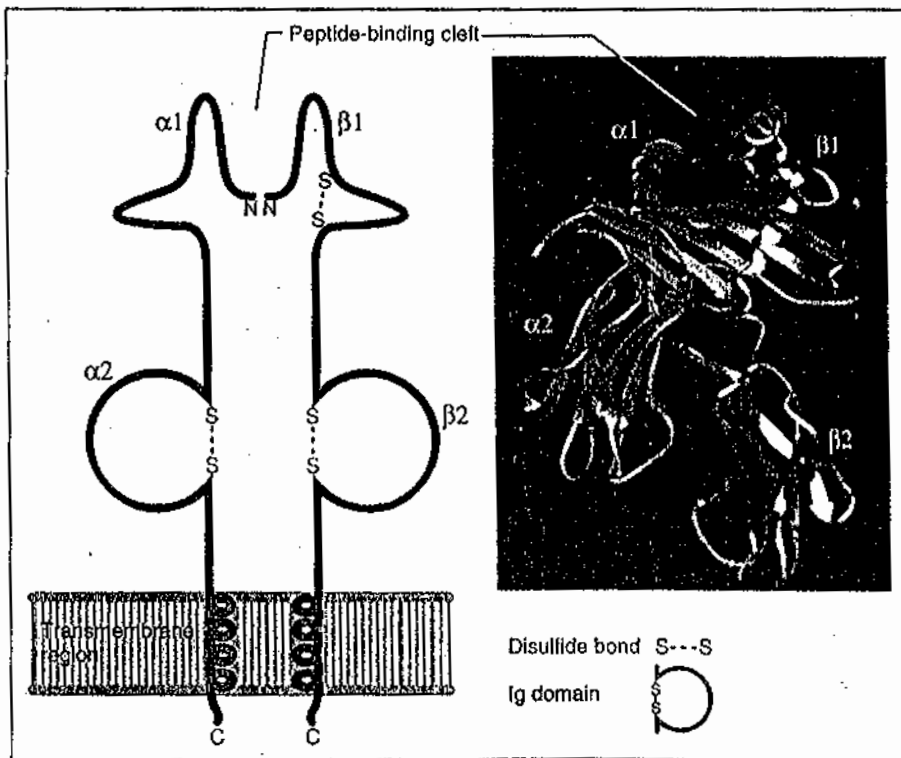


Table 4-1 Features of Class I and Class II MHC Molecules

Feature	Class I MHC	Class II MHC
Polypeptide chains	α (44-47 kD) β_2 -Microglobulin (12 kD)	α (32-34 kD) β (29-32 kD)
Locations of polymorphic residues	$\alpha 1$ and $\alpha 2$ domains	$\alpha 1$ and $\beta 1$ domains
Binding site for T cell coreceptor	$\alpha 3$ region binds CD8	$\beta 2$ region binds CD4
Size of peptide-binding cleft	Accommodates peptides of 8-11 residues	Accommodates peptides of 10-30 residues or more
Nomenclature		
Human	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP
Mouse	H-2K, H-2D, H-2L	I-A, I-E
Abbreviations: CD, cluster of differentiation; H-2K, H-2D, genes identified as determinants of graft rejection in mice; HLA, human leukocyte antigen; I-A, I-E, immune response genes of mice; kD, kilodalton; MHC, major histocompatibility complex.		

Major Histocompatibility Complex (MHC) pada manusia.

The Major Histocompatibility Complex (MHC) merupakan lokus yang kompleks, terdiri dari sekelompok gen yang terletak pada lengan pendek kromosom 6. Berdasarkan perbedaan struktur dan fungsinya, gen ini dikategorikan kedalam 3 kelas, dimana tiap-tiap kelasnya sangat kompleks dan *polymorphic*. Dua dari tiga kelas ini, kelas I dan kelas II, disamakan dengan gen *human leukocyte antigen* (HLA), yang diketahui berperan penting pada transplantasi jaringan pada individu yang berbeda.

Gen kelas I (HLA-A, HLA-B, dan HLA-C) mengkode antigen yang merupakan bagian dari membran plasma sel yang berinti. Antigen ini tidak hanya berperan dalam penolakan transplantasi, akan tetapi berperan penting juga dalam komposisi sistem imun dan seluk beluk pengenalan antigen, interaksi limposit dan perkembangan *self - tolerance*. Antigen kelas I terdiri dari 2 subunit polipeptida, rantai berat yang didalamnya mengkode MHC dan peptida *nonpolymorphic* (β_2 -microglobulin), yang dikode oleh gen diluar MHC, yang dipetakan oleh kromosom 15.

Lokus kelas II terdiri dari beberapa sub-region yang mengkode antigen HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR. Molekul ini diekspresikan terutama oleh Limposit B, macrophage, dan Limposit T teraktivasi, akan tetapi dibawah kondisi tertentu dapat juga diekspresikan oleh sel lainnya.

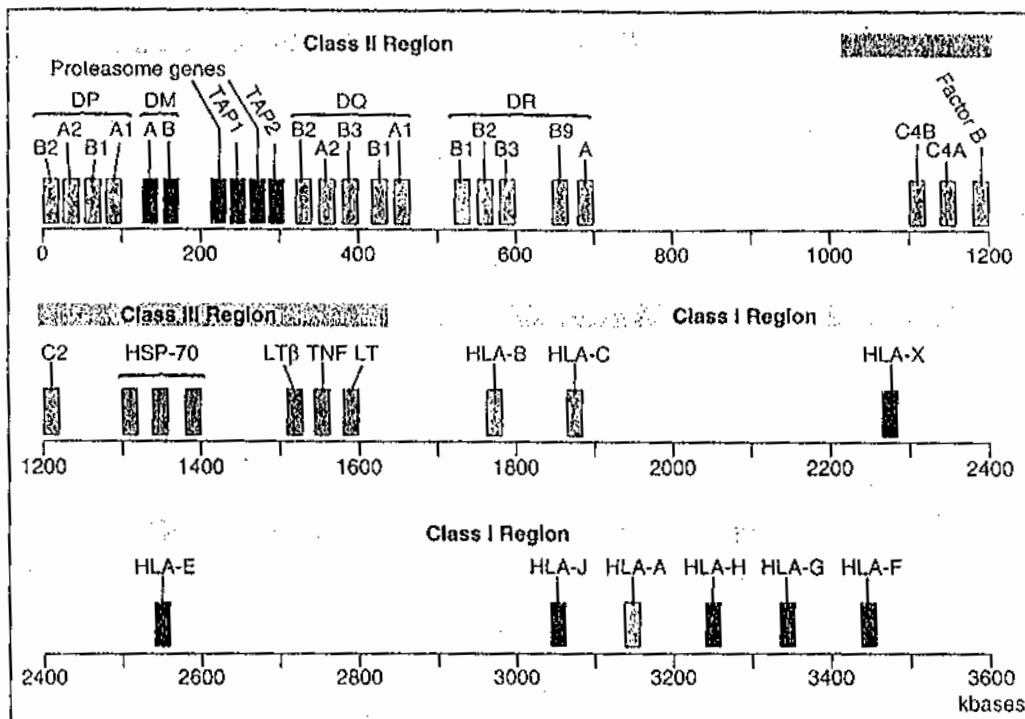
Tiap molekul kelas II adalah heterodimer, terdiri atas 2 subunit α dan β , dimana keduanya dikode oleh MHC. Seperti halnya antigen kelas I, mereka berada dalam membran sel dan berperan dalam fungsi dan interaksi seluler sistem imun. Antigen HLA kelas I dan kelas II berperan penting dalam inisiasi respon imun dan terutama untuk mempresentasikan antigen kepada Limposit T, yang tidak dapat mengenali dan merespon antigen jika antigen tersebut tidak berikatan dengan molekul HLA.

Gen kelas III, bukan merupakan gen HLA akan tetapi merupakan gen untuk protein seperti *properdin factor B*, C2, dan C4, yang merupakan bagian dari sistem

komplemen yaitu serum protein polimorphic dan membran receptor yang berperan dalam fungsi imun. Di gen ini pula jika terjadi kerusakan menyebabkan penyakit gen tunggal (*single-gen disease*), seperti gene untuk 21-hydroxylase, kekurangan 21-hydroxylase berhubungan dengan salah satu bentuk hiperplasia adrenal kongenital. Sehingga gen kelas III tampaknya secara fungsi berbeda dengan gen kelas I dan kelas II.

Sejumlah gen yang lain dalam MHC secara genetika berhubungan dengan gen HLA akan tetapi secara fungsional tidak berhubungan. Disini termasuk di dalamnya *tumor necrosis factor* (TNF) dan limphotoxin yang fungsinya perlu diteliti lebih lanjut.

Gambar skema MHC pada kromosom 6p manusia



Polimorfisme Dan Pewarisan HLA Haplotype

Sistem HLA ini sangat polimorfik. Sejumlah antigen yang berbeda telah dikenal yaitu HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR. Tabel di bawah ini menggambarkan betapa kompleksnya polimorfisme pada sistem HLA ini. Tiap orang mewariskan satu varian tiap subgroup HLA dari masing-masing orang tuanya. Berdasarkan sistem nomenclatur HLA yang dipakai sekarang ini, tidak semua varian antigen ini merupakan produk dari gen tunggal, beberapa terutama varian subgroup HLA-DR dan HLA-DQ yang terletak pada subregion dari gen pada satu raptai atau kombinasi $\alpha\beta$.

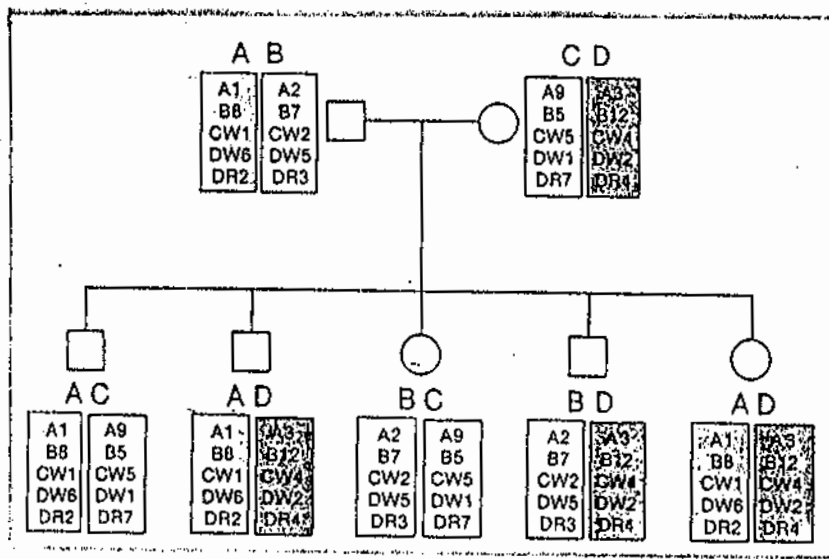
Tabel Antigen pada sistem HLA

HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-D	HLA-DR	HLA-DQ	HLA-DP
A1,A2	B5,b7	Cw1-Cw11	Dw1-Dw26	DR1-DR5	DQw1-DQw9	DPw1-DPw6
A3,A9	B8			DR7		
A10,A11	B12-b19			DR9		
A23-A26	B21			DRw6		
A28-A32	B27			DRw8		
Aw19	B35			DRw10-DRw18		
Aw33	B37			DRw52		
Aw34	B44			DRw53		
Aw36	B45					
Aw43	B49					
Aw66	B51					
Aw68	Bw4,Bw6					
Aw69	Bw22,Bw41					
Aw74	Bw42					
	Bw46 - Bw50					
	Bw52 - Bw65					
	Bw67					
	Bw70 - Bw73					
	Bw75 - Bw77					

HLA typing, yang umumnya dilakukan dengan memakai serum wanita multipara, menampakkan amat banyak sekali variasi profile dan frekwensi varian HLA dari berbagai populasi. Contohnya HLA-A2 adalah varian HLA-A yang paling banyak ditemukan pada banyak populasi, sementara itu HLA-A24 hanya ditemukan pada bangsa Kaukasian dan tidak didapatkan pada bangsa Afrika dan Asia.

Alela HLA yang diberikan kromosom sangat dekat hubungannya oleh karena mereka diturunkan secara haplotipe. Alela sifatnya codominan, tiap orang tua mempunyai dua haplotipe, dan mengekspresikan keduanya. Seperti terlihat pada gambar dibawah ini.

Gambar pewarisan HLA haplotype



Sebagai hasilnya, orang tua dan anaknya hanya menanggung satu haplotipe yang sama, dan masih ada 25 % kesempatan 2 orang saudara mewarisi HLA haplotipe yang sama. Oleh karena penerimaan jaringan transplantasi dibutuhkan kesamaan yang sangat besar antara donor dan recipient HLA haplotipe (dan golongan darah ABO, donor sumsum tulang ataupun transpalntasi organ diharuskan memiliki golongan darah ABO dan HLA yang cocok diantara keluarganya.

Haplotipe HLA menunjukkan derajat ketidaksamaan, dimana Haplotipe tertentu lebih sering keluar dari yang diharapkan, dan yang lainnya jarang keluar, dan sebanyak 3×10^7 kombinasi fenotip terjadi diantara suku bangsa Kaukasian. Sehingga ketika mereka mencari donor yang cocok untuk sumsum tulang seringkali gagal meskipun mereka telah melakukan pencarian secara luas.

Hubungan Antara HLA Dan Penyakit

Dengan adanya peningkatan penggambaran alela HLA telah muncul pemahaman mengenai hubungan penyakit tertentu dengan antigen HLA tertentu atau haplotipe. Seperti yang terlihat dari tabel dibawah ini, kebanyakan kelainannya berupa autoimun, hal tersebut berhubungan dengan adanya respon imun yang diarahkan untuk melawan *self-antigen*.

Tabel hubungan antara HLA dan penyakit

Disease	HLA Antigen	Frequency of antigen(%)		Relative Risk	Comments
		Controls	Patients		
Narcolepsy	DR2	16	~100	30-100	Almost all patients have DR2
Ankylosing spondylitis	B27	3.4	>90	80-100	
Congenital adrenal hyperplasia (21-OH deficiency)	Bw47	0.2	25	80-150	Autosomal recessive; other congenital adrenal hyperplasia mutations show different associations
Celiac disease	DR3	12	60	10	Other HLA antigens also associated
Insulin-dependent diabetes mellitus	DR7	12	—		
	DR3	12	50	5-30	Relative risk highest in DR3/DR4 heterozygotes; other DR antigens also affect risk
	DR4	13	38		
Hemochromatosis	A3	13	75	20	Autosomal recessive, linked to HLA complex
Rheumatoid arthritis	DR4	13	—	5	Heterogeneous, other antigens also associated
Multiple sclerosis	DR2	16	55	4	Other associations also
Psoriasis	Cw6	9	>50	4	Ethnic variation
	DR7	12	—		
Myasthenia gravis	DR3	12	—	3	Ethnic variation
	DQw2	18	—		
Systemic lupus erythematosus	DR2	16	>70	3	
	DR3	12	—		

Hubungan antara penyakit dengan HLA yang kuat adalah hubungan antara narcolepsy dengan HLA-DR2, dimana hampir 100% penderita narcolepsy mengekspresikan antigen kelas II ini, sebagai perbandingannya hanya sekitar 16 % terdapat kontrol yang sehat. Akan tetapi hanya sedikit persentase dari orang dengan HLA-DR2 berkembang menjadi narcolepsy dan resiko relatif terhadap narcolepsy pada orang dengan HLA-DR2 dibandingkan dengan orang yang tidak punya HLA-DR2 hanya 34 %.

Ada juga hubungan yang sangat kuat antara HLA-B27 dan ankylosing spondylitis yaitu suatu penyakit inflamasi kronik pada tulang belakang dan sendi sacroiliaca. Dimana hanya 5 % dari seluruh bangsa Kaukasia memiliki HLA-B27

positif, dan kurang lebih 90 % dari bangsa Kaukasian dengan spondilitis, positif mempunyai HLA-B27. Resiko berkembangnya ankylosing spondilitis kurang lebih 90 kali lebih besar pada orang dengan HLA-B27 daripada yang tidak punya. Ada kemiripan pada penyakit Reiter dan arthritis reaktif, suatu kondisi yang mirip ankylosing spondilitis, juga sangat berhubungan dengan antigen B27.

Contoh yang lain lagi adalah hubungan antara insulin dependent diabetes melitus dengan HLA-DR3 dan HLA-DR4, terutama HLA-DR3/HLA-DR4 heterozigot.

Hubungan antara penyakit dan HLA masih banyak diteliti secara etiologi. Pada banyak kasus, hubungan tersebut terkait dengan respon imun dan tidak terganggu dari fisik gen pada lokus. Dua pengecualian, pada kelainan autosomal resesif *primary hemochromatosis* dan hiperplasia kongenital adrenal yang berhubungan dengan dengan 21-hydroxylase defisiensi, dimana ditemukan kerusakan diantara MHC-nya. Analisa dari beberapa mutasi 21-hydroxylase bertanggung jawab pada hiperplasia adrenal telah dikemukakan.

Meskipun dasar dari banyak penyakit yang terkait HLA belum banyak diketahui, tapi banyak bukti dikemukakan bahwa gen HLA tidak sendirian bertanggung jawab dalam terjadinya suatu penyakit, tapi benar-benar merupakan suatu predisposisi pada beberapa penyakit bersama-sama dengan faktor genetik dan lingkungan.

Kesimpulan

Hubungan antara penyakit HLA masih banyak diteliti secara etiology. Pada banyak kasus hubungan tersebut terkait dengan respon imun dan tidak tergantung dari fisik gen pada lokus. Dua pengecualian pada kelainan autosomal resesif primary hemocromatosis dan hiperplasia kongenital adrenal yang berhubungan dengan defisiensi 21-hidroksilase, dimana ditemukan kerusakan diantara MHC-nya.

Meskipun dasar dari banyak penyakit yang terkait HLA belum banyak diketahui, tapi banyak bukti dikemukakan bahwa gen HLA tidak sendirian bertanggung jawab dalam terjadinya suatu penyakit, tapi benar-benar merupakan predisposisi pada beberapa penyakit bersama-sama dengan faktor genetik dan lingkungan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and molecular Immunology*. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997 : 97 - 144
2. Thomson MW, McInnes RR, Willard HF. *Genetics in Medicine*. 5th eds. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991 :338-40.
3. Roberts JAF, Pembrey ME. *Pengantar Genetika Kedokteran*. 8th ed. EGC. • 1995.
4. A. Winoto,DR. *Lecture Immunogenetic and MHC*. Molecular imunology.